



TITLE:

Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Hasegawa, Tomoko

---

CITATION:

Hasegawa, Tomoko. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21651>

RIGHT:

|   |  |     |           |
|---|--|-----|-----------|
| 京都大学  | 博士（医学）   | 氏 名 | 長 谷 川 智 子 |
| 論文題目  | Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma<br>(分岐鎖アミノ酸は網膜変性や緑内障のモデルマウスにおいて変性の進行を抑制する) |     |           |
| (論文内容の要旨)   |  |     |           |
| <p>網膜色素変性や緑内障では網膜の神経細胞が変性し、中途失明の主要な原因となっている。網膜色素変性では未だ確立した治療法はなく、緑内障では眼圧降下治療が行われるが、眼圧降下治療を行ってもなお視野障害が悪化する例が少なくないため、神経細胞変性を抑制する新たな治療法が求められている。本研究では、細胞内 ATP 濃度低下が神経細胞変性につながる可能性に着目し、分岐鎖アミノ酸によって細胞内 ATP 濃度低下を抑制し、神経細胞変性を抑制することができるかどうかについて検討した。</p> <p>分岐鎖アミノ酸をツニカマイシンによって小胞体ストレスを加えたアミノ酸飢餓条件下の HeLa 細胞に添加すると、細胞内 ATP 濃度低下が抑制され、細胞死が抑制された。また、分岐鎖アミノ酸は、細胞内へのグルコースの取り込みを促進した。一方、小胞体ストレスを加えた HeLa 細胞にグルコースのみを余剰に添加しても、細胞内 ATP 濃度低下や細胞死は抑制されなかった。また、アンチマイシンにより電子伝達系を阻害した HeLa 細胞において、分岐鎖アミノ酸を添加すると、細胞内 ATP 濃度低下や細胞死が抑制された。一方、2-デオキシ-D-グルコースによって解糖系を阻害した HeLa 細胞に対して分岐鎖アミノ酸を添加しても、細胞内 ATP 濃度低下や細胞死は抑制されなかった。これらの結果は、分岐鎖アミノ酸は細胞内へのグルコースの取り込みを促進し、解糖系を通じた ATP 産生を高め、細胞死を抑制していることを示唆する。分岐鎖アミノ酸による細胞内 ATP 濃度低下や細胞死抑制効果は、オリゴマイシンによる電子伝達系阻害や小胞体ストレス負荷をかけた、視細胞由来の株化細胞である 661W 細胞においても認められた。ツニカマイシン負荷下の Hela 細胞やオリゴマイシン負荷下の 661W 細胞において、小胞体ストレスで発現が上昇する CHOP タンパク質の発現は分岐鎖アミノ酸によって抑制され、細胞内シグナル伝達に關与する mTOR およびその下流タンパクは活性化された。</p> <p>分岐鎖アミノ酸を <i>Pde6b</i> 遺伝子に変異をもつ網膜変性モデルマウス <i>rd10</i> に生後 7 日齢から投与したところ、視細胞層の菲薄化が抑制され、網膜機能の低下が抑制された。錐体視物質である M-オプシンや S-オプシンは、変性の進行した 37 日齢の無治療群の <i>rd10</i> マウスの網膜ではほとんど認められなかったが、分岐鎖アミノ酸を投与したマウスの網膜では発現が認められた。これは分岐鎖アミノ酸が臨床的に特に重要である視力に關与する錐体視細胞の変性を抑制することを意味する。また、分岐鎖アミノ酸を <i>Rpe65</i> 遺伝子に変異をもつ網膜変性モデルマウス <i>rd12</i> に 13 か月齢から投与を開始したところ、視細胞層の菲薄化と網膜機能の低下が抑制された。これは、分岐鎖アミノ酸が視細胞変性の進んだ時期から投与を開始した場合でも、視細胞変性を抑制する効果を持つことを意味する。また、分岐鎖アミノ酸を緑内障モデルマウスであるグルタミン酸トランスポーター欠損マウスに投与したところ、網膜神経節細胞の減少が</p> |  |     |           |

|   |
|---|
| 抑制された。  |
| 本研究によって、分岐鎖アミノ酸は細胞内 ATP の産生を介して、細胞死を抑制することが示された。また、分岐鎖アミノ酸は、網膜変性モデルマウスおよび緑内障モデルマウスにおいて、神経細胞の変性を抑制し、視機能低下を抑制した。網膜変性モデルマウスでは、視細胞変性が進行した時期から投与を開始した場合でも、投与以降の変性の進行を抑制した。分岐鎖アミノ酸投与は網膜色素変性や緑内障などの眼難治疾患に対する新たな治療法となる可能性があると考えられた。   |
|   |
|   |
| (論文審査の結果の要旨)  |
| 網膜色素変性や緑内障では網膜の神経細胞が変性し、中途失明の主要な原因となっている。網膜色素変性では治療法は未確立で、緑内障では標準治療である眼圧降下治療を行っても視機能の悪化が進行する例があり、神経細胞変性を抑制する新たな治療法が求められている。本研究では、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) が細胞内 ATP 濃度低下を抑制し、神経細胞変性を抑制することが可能か検討した。  |
| BCAA は小胞体ストレスや電子伝達系阻害負荷下の <b>HeLa</b> 細胞、および視細胞由来株化細胞である <b>661W</b> 細胞において、細胞内 ATP 濃度の低下や細胞死を抑制した。一方、解糖系阻害剤存在下では BCAA は細胞内 ATP 濃度の低下や細胞死抑制効果を示さなかった。次いで、網膜変性モデルマウス <i>rd10</i> 及び <i>rd12</i> 、緑内障モデルマウスであるグルタミン酸トランスポーター欠損マウスに BCAA を投与した。BCAA は <i>rd10</i> の視細胞変性と網膜機能低下を抑制した。 <i>rd12</i> において視細胞変性の進行した 13 か月齢から投与を開始すると、BCAA はさらなる視細胞層の菲薄化と網膜機能低下を抑制した。BCAA は、グルタミン酸トランスポーター欠損マウスで、網膜神経節細胞の減少を抑制した。本研究により、BCAA が解糖系を通じた ATP 産生を介して細胞死を抑制すること、また、網膜変性や緑内障のモデルマウスにおいて神経細胞の変性や視機能の低下を抑制することを明らかにした。 |
|   |
| 以上の研究は BCAA による網膜の神経細胞保護効果の解明に貢献し、網膜の神経細胞変性疾患である網膜色素変性や緑内障の今後の治療法の開発に寄与するところが多い。  |
| したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。   |
| なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。  |
|   |
| 要旨公開可能日： 年 月 日以降  |